



Mevsimsel İnfluenza Döneminde Laboratuvarda Viral Analiz Süresinin Önemi

Duration of Viral Analysis in Laboratory in the Seasonal Influenza Period

Sevgen Tanır Başaranoğlu¹, Kübra Aykaç¹, Onur Gözmen², Murat Tanyıldız³, Özlem Tekşam⁴, Ateş Kara¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Ünitesi, Ankara, Türkiye

Özet

Giriş: Mevsimsel influenza dünya çapında etkili olan, yıllık epidemiler yaparak her yaş grubundan bireyi etkileyebilen akut viral bir solunum yolu enfeksiyonudur. Sürveyans çalışmaları yıllık olarak dolaşan virüslerin monitörize edilmesi açısından önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra bu dönemde hasta bazında tanısal amaçlı viral tiplendirme de yapılabilmektedir. İnfluenza benzeri semptomlarla hastaneye yatırılan olgularda viral tiplendirme için yapılan laboratuvar çalışmalarının sonuçlanma süresinin tedavi planlamasına etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde Aralık 2015-Nisan 2016 influenza döneminde influenza enfeksiyonu ile ilişkili olabilecek semptomlarla hastaneye yatmış olan 18 yaş altı hastalarda nazofarengeal sürüntü örnekleme ile influenza A ve B virüsleri için viral tiplendirme yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, semptom süreleri, laboratuvardan viral tiplendirme (PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu) sonuçlanma süresi ve yatış süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Toplam olarak 132 hasta değerlendirmeye alındı, ortanca yaş 27.1 aydı [IQR (interkuartil aralık): 4-99.7]. On beş (%11.3) hastada influenza PCR pozitifliği elde edildi. Çalışma grubumuzda ampirik oseltamivir tedavisi vakaların %22'sine uygulanırken, influenza virüsü tespit edilen 15 hastanın 6'sına ilk 48 saatte laboratuvar sonucu tarafımıza ulaşmadan ampirik oseltamivir başlanmış, diğer influenza pozitifliği saptanan olgularda antiviral uygulanmamıştır. Hastaneye başvuruda ortanca semptom süresi 2 gün (IQR: 1-4), ortanca yatış süresi 7 gündü

Abstract

Objective: Seasonal influenza is an acute viral respiratory tract infection which exhibits annual epidemics worldwide and effects all age groups. Surveillance studies provide monitoring annually circulating viruses. In addition, virus types can be determined in such period targeting patient-based diagnosis. The present study aims to evaluate the effect of duration of the viral classification studies in the laboratory on treatment planning in cases hospitalized due to influenza-like symptoms.

Material and Methods: Children younger than 18 years of age, hospitalized due to symptoms that might be associated with influenza infection between the December 2015 and April 2016 influenza season were tested for Influenza A and Influenza B viruses in nasopharyngeal swab sampling. Demographic characteristics, duration of symptoms, duration to get the viral detection results (polymerase chain reaction: PCR) in the laboratory, and duration of hospitalization were evaluated.

Results: A total of 132 pediatric patients were included in the study and the median age was 27.1 months [IQR (interquartile range): 4-99.7]. Fifteen patients (11.3%) were influenza positive by PCR. Empirical oseltamivir treatment was given to 22% of the patients. Among the fifteen patients (11.3%) who were positive for influenza virus, six were administered empirical oseltamivir within the first 48 hours of admission, before the laboratory results were obtained and no antiviral was administered to the others found influenza positive. At the admission, the median symptom duration was 2 days (IQR: 1-4) whereas median hospitalization duration was 7 days (IQR: 4-11). The median duration to get the laboratory results was 8 days (IQR: 6.2-10).

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Sevgen Tanır Başaranoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara-Türkiye

E-mail: sevgent@gmail.com

©Telif Hakkı 2017
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric
Infectious Diseases Society -Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

(IQR: 4-11). Laboratuvar test sonuçlarının elde edilmesi için geçen ortalama süre 8 gündü (IQR: 6.2-10).

Sonuç: Mevsimsel influenza döneminde hastaneye yatışı gerektiren, influenza semptom ve bulguları ile başvuran hastalarda laboratuvar tetkiklerinin beklenmesi zaman kaybına neden olabilir ve influenza kontrolünde etkin bir yöntem olamaz. Bu nedenle, endike olan durumlarda ilk 48 saat içerisinde olmak üzere başvuru anında tedavi başlanması tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mevsimsel İnfluenza, oseltamivir, influenza test

Giriş

İnfluenza, influenza tip A ve B virüslerinin sebep olduğu, ılıman iklimlerde her kış, tropikal iklimlerde yıl boyunca devam eden aktivite gösteren, akut febril bir hastalıktır. En önemli iki özelliği epidemilerle seyretmesi ve mortalite ile sonuçlanabilmesidir. Bölgesel influenza takip çalışmaları hastalık epidemiyolojisi, risk grupları ve bulaşma özelliklerinin belirlenmesi, hastalık etkisini değerlendirme açısından önem taşımaktadır. Altta yatan hastalığı olmayan, tipik semptomlarla başvuran birçok influenza olgusu, epidemi döneminde spesifik viral tanı konfirmasyonunu gerektirmemektedir (1). Bununla birlikte, takip eden klinisyen tarafından klinik yaklaşımı etkileyeceği düşünülmüyorsa tanınal testler uygulanabilir. Klinik yaklaşım antiviral, antibakteriyel tedaviler ve enfeksiyon kontrol önlemlerini içermektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" hastaneye yatırılan influenza enfeksiyonu şüphesi olan tüm hastalara, influenza test sonuçlarını beklemeden en kısa sürede ampirik oseltamivir tedavisinin başlanmasını önermektedir (2).

Bu bilgiler ışığında, epidemi döneminde influenza benzeri semptomlarla hastaneye yatırılan olgularda viral tiplendirme için yapılan laboratuvar çalışmalarının sonuçlanma süresinin tedavi planlamasına etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya prospektif olarak Çocuk Hastanesi'nde, Aralık 2015-Nisan 2016 ayları arasında, mevsimsel influenza sezonunda, hastanemize grip benzeri semptomlarla başvuran ve hastaneye yatırılarak tedavisi ve takibi düzenlenen 0-18 yaş arası çocuk olgular dahil edilmiştir. Çalışma Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na onaylanmıştır. İnfluenza benzeri hastalık semptomları olan (38°C ve üzeri ateş yüksekliği ve öksürük ve/veya boğaz ağrısı) ve hastaneye yatışı yapılan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Tanımlamaya uyan olgulardan, hastaneye başvurduktan sonra, 48 saat içerisinde alınan nazal ve nazofarengeal sürüntü örnekleri multipleks real-time polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) yöntemi ile influenza virüs tespiti

Conclusion: Waiting for the laboratory results may take time in the seasonal influenza infection period for patients with influenza symptoms and findings requiring hospitalization and this is not an effective method in influenza control. Thus, starting the treatment should be preferred at admission, and in the first 48 hours in indicated cases.

Keywords: Seasonal influenza, oseltamivir, influenza test

Bio-Rad CFX 96 platform cihazında (Bio-Rad, ABD) multipleks İnfluenza A,B,C kiti kullanılarak yapıldı (TIBMOLBIOL, Almanya). Pozitif bulunan örneklerde influenza A H1N1, influenza A H3N2 ve influenza B tiplendirmesi aynı cihazda CDC primerleri ve problemleri ile tespit edildi (3). Sonuçlar laboratuvar tarafından sonuçlandırıldı gün tarafımıza iletildi.

Olgular yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, hastaneye başvuru esnasında semptom süresi, olguya hastaneye yatışından sonra 48 saat içinde oseltamivir tedavisi verilip verilmediği, hastanede toplam yatış süresi, RT-PCR yöntemi ile virüsün tespit edilip edilmediği ve alt tipleri, bu laboratuvar sonucunun tarafımıza ulaştığı süre ve influenza ilişkili mortalite açısından değerlendirildi.

Veriler IBM SPSS Statistics (Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır. Olguların bazal özelliklerinin değerlendirilmesinde sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma ve çeyrekler arası aralık ve kategorik değişkenler için sıklık dağılımları tanımlayıcı istatistik kullanılarak yapıldı.

Bulgular

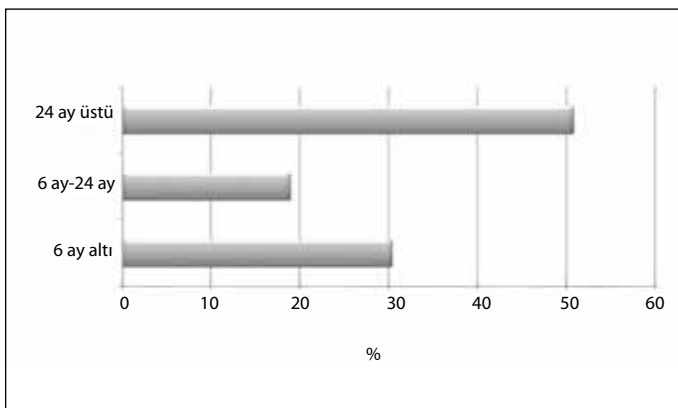
Çalışmaya 132 [64 (%48.5) kız, 68 (%51.5) erkek] olgu dahil edildi. Olguların ortalama yaşı 27.1 aydı (IQR: 4-99.7) (Tablo 1). Olguların %49'u 2 yaş altındaydı (6 ay altı %30, 6 ay-2 yaş arası %19) (Şekil 1). Hastaların %43 (n= 57)'ünde altta yatan bir hastalık yoktu. Altta yatan hastalığı olan olgularda en sık nörometabolik hastalık (n= 24), kronik akciğer hastalığı (n=13) ve prematüritelik (n= 11) mevcuttu.

Hastaneye başvuru sonrasında olguların %22 (n=29)'üne ampirik olarak oseltamivir tedavisi başlandı görüldü. İnfluenza ilişkili mortalite görülmedi. Olguların 9 (%6.8)'u yoğun bakımda izlendi. PCR sonuçları değerlendirildiğinde olguların %11.3 (n= 15)'ünde influenza virüsü tespit edildi. İnfluenza A H1N1 7 olguda, influenza A H3N2 4 olguda, influenza B 2 olguda tespit edildi. İki olguda influenza A H1N1 ve H3N2 dışı bir influenza A virüsü tespit edildi, alt tiplendirme yapılmadı (Tablo 1). İnfluenza enfeksiyonu tespit edilen olguların %40 (n= 6)'ının ampirik oseltamivir tedavisi aldığı tespit edildi. Olguların aylara göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. İnfluenza tespit edilen olguların 7 (%47)'si 2 yaş altındaydı.

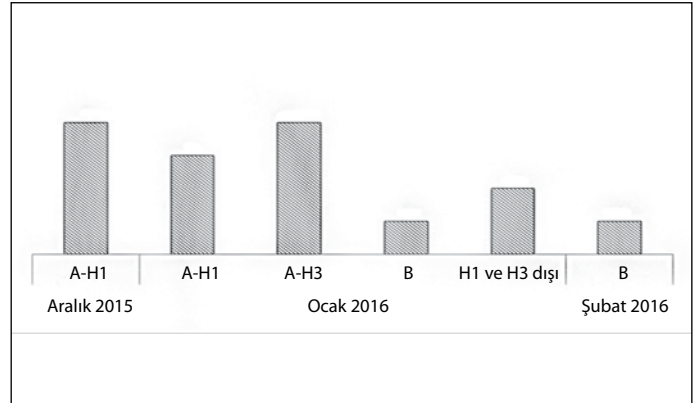
Tüm olguların başvuruda ortalama semptom süresi 2 gün (IQR: 1-4), hastanede ortalama yatış süresi 7 gün (IQR: 4-11.7), başvurudan itibaren laboratuvar PCR sonucunun elde edilmesine kadar geçen ortalama süre 8 gün (IQR: 6.25-10) olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların karakteristik özellikleri ve sonuçlar

Yaş* (ay) (IQR)	27.1 (4-99.7)
Cinsiyet	
Kız	64 (48.5)
Erkek	68 (51.5)
Altta yatan hastalık **(%)	
Yok	57 (43)
Var	75 (57)
Nörometabolik hastalık	24
Kronik akciğer hastalığı	13
Prematürite	11
Hematoonkolojik malignite	7
Konjenital kalp hastalığı	7
Primer immünyetmezlik	6
Kronik renal hastalık	2
Gastrointestinal hastalık	3
Romatolojik hastalık	1
Hematolojik hastalık	1
PCR sonucu**	
İnfluenza (+)	15 (11.3)
İnfluenza A H1N1	7
İnfluenza A H3N2	4
İnfluenza A (H1 ve H3 dışı)	2
İnfluenza B	2
İnfluenza (-)	117 (88.6)
Ampirik antiviral tedavi **(%)	
Evet	29 (22)
Hayır	103 (78)
İnfluenza ilişkili mortalite	0
* Değerler ortalama ve çeyrekler arası aralık (IQR: Interkuartil aralık) olarak verilmiştir.	
** Değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.	
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.	



Şekil 1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.



Şekil 2. İnfluenza enfeksiyonu tespit edilen olguların zamana ve virüs tipine göre dağılımı.

Tablo 2. Olguların zaman değerlendirilmesi

Semptom süresi* (gün) (IQR)	2.0 (1-4)
Yatış süresi* (gün) (IQR)	7 (4-11.7)
PCR Sonuç süresi* (gün) (IQR)	8 (6.25-10)
* Değerler ortalama ve çeyrekler arası aralık (IQR: Interkuartil aralık) olarak verilmiştir.	

Tartışma

Bu çalışmada 2015-2016 mevsimsel influenza sezonunda influenza benzeri hastalık semptomları ile hastaneye yatırılan çocuk hastalarda, laboratuvar sonuçlarının tedavi planlamasına yön verebilecek kadar hızlı elde edilemediğini tespit ettik. Mevsimsel influenza sezonunda sörveyans çalışmaları dışındaki rutin uygulamada virüsün tespit edilmesi ve tiplendirilmesi için yapılacak laboratuvar çalışmaları zaman kaybına neden olmaktadır ve mevsimsel influenza kontrolünde etkin bir yöntem olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle merkezi izlem ve enfeksiyonun tespit edilmeye başlanması ile seçilmiş hastalara tedavinin direkt başlanması önerilen yaklaşım olmalıdır. İnfluenza testlerinin sonuçlanma süreleri laboratuvarların çalışma şartlarına göre değişkenlik göstermekle birlikte, virüs tespiti, izolasyonu ve tiplendirmesi zaman alabilmektedir. Bunun yanında mevsimsel influenza döneminde olgu sayısının artışı da laboratuvarların sonuç verme hızını etkileyen faktörlerden birisi olabilir.

İnfluenza benzeri hastalığı olan pediatrik hastalarda altta yatan hastalık, hastalığın şiddeti, semptomların başlangıcından beri geçen süre ve bölgesel influenza aktivitesi gibi etkenlere dayanarak klinik değerlendirme yapılması antiviral tedavi başlanması kararında en önemli etkidir (2). Erken tedavi başlanması en iyi sonuçları vereceğinden antiviral tedavinin, hastaneye yatırılan ve yüksek riskli hastalarda, influenza testi sonuçlanması beklenmeden en kısa sürede başlanması önerilmektedir. İnfluenza tanılabilir testleri yöntem, hassasiyet ve maliyet açısından değişkenlik göstermektedir. Amerikan Pediatri

Akademisi tarafından, influenza testlerinin uygulanması klinik değerlendirmeyi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını sağlayacak kadar hızlı sonuç elde edilecekse önerilmektedir (4).

Nüfus-bazlı, laboratuvar konfirmasyonlu mevsimsel influenza çalışmalarında influenza ilişkili hastaneye yatışın en çok 2 yaş altı çocuklarda görüldüğü, en yüksek riskli grubun 6 ay altı çocuk hastalar olduğu tespit edilmiştir (5-7). Benzer şekilde hastalık yükü değerlendirmesi için yapılan sürveyans çalışmalarında, influenza ilişkili komplikasyonların özellikle iki yaş altında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Quach ve arkadaşları influenza ilişkili enfeksiyon ile hastaneye yatırılan çocuk hastaların %34'ünün 6 ay altında olduğunu bildirmiştir (8). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda taramaya alınan vakaların %49'u 2 yaş altı, %30'u ise 6 ay altı yaş grubundaydı. İnfluenza pozitifliği tespit edilen olguların yarısı iki yaş altı yaş grubundaydı. Ek olarak, olguların %57'sinde altta yatan hastalık olduğu görülmekle birlikte en sık karşılaşılan hastalık gruplarının nörometabolik hastalık ve kronik akciğer hastalığı olduğu görülmüştür. İnfluenza komplikasyonları açısından en riskli gruplar CDC tarafından bildirilmiş, altta yatan kronik akciğer hastalığı, kalp hastalığı, diabetes mellitus gibi metabolik hastalığı, kalıtsal metabolik hastalığı, hematolojik hastalığı ve nörogelişimsel sorunları olanlar en sık bulunmuştur (9,10).

Virüs yayılımı 5 ile 10 gün süreyle devam etmektedir (11). Küçük çocuklarda henüz immünitenin yetersiz olmasıyla ilişkili olarak yüksek titrelerde virüs atılımı daha uzun süre olabilmektedir (12). Bu çalışmada, olguların %11.3'ünde PCR ile influenza virüs pozitifliği tespit edilmiştir. Alt tiplendirme çalışması sonucu en sık influenza A H1N1 tespit edilmiştir. CDC tarafından 2015-2016 sezonunda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) influenza sürveyans verilerine dair bildirisinde, ABD genelindeki influenza virüslerinin %70.8'inin influenza A ve %29.2'sinin influenza B olduğunu belirtmiş; alt tiplendirme sonuçları ise influenza A için %80.7 H1N1 ve %19.3 H3N2 iken influenza B için %68.5 B/Yamagata ve %31.5 B/Victoria olarak bildirilmiştir (13). Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından yürütülen 2015-2016 yılı sentinel Grip Benzeri Hastalık sürveyansı sonuçlarına göre, 2015 yılı 50. haftasında başlayan hastalık aktivitesi en yüksek seviyelerine 2016 yılı 2. haftasında ulaşmıştır. Bu dönemde influenza pozitifliği %60'lara ulaşmış, en sık influenza A H3N2 tespit edilmiştir (14). Bu çalışmada tarama yaptığımız hasta grubunun sonuçlarındaki farklılıklar, pediatrik yaş grubu olması, üçüncü basamak bir tanı ve tedavi merkezi olan hastanemize daha sıklıkla riskli olguların başvurusu ve sadece hastaneye yatırılan hastalara uygulanan bir çalışma olmasına bağlanabilir.

Tüm yaş gruplarında oseltamivirin etkinliğini değerlendiren gözlemsel çalışmalar sonucunda, oseltamivir semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saatte en yüksek etkinlik göstermekle birlikte, 5 güne kadar başlanmasıyla mortalitede ve kritik hastalıkta anlamlı düzeyde azalma rapor edilmiştir

(15-17). CDC önerileri 2 yaş altı grup komplikasyonlar açısından yüksek riskli görüldüğünden erken antiviral tedavi verilmesi yönünde olmakla birlikte 1 yaş altında oseltamivir tedavisi etkin bulunduğu için kullanılabilirliği bildirilmiştir (2,18). Çalışma grubumuzda ampirik oseltamivir tedavisi olguların %22'sine uygulanırken, influenza virüsü tespit edilen 15 hastanın 6'sına ilk 48 saatte laboratuvar sonucu tarafımıza ulaşmadan ampirik oseltamivir başlanmış, diğer influenza pozitifliği saptanan olgularda antiviral uygulanmamıştır. Buna ek olarak ampirik oseltamivir tedavisi başladığımız 6 olgunun 5'i 24 ay ve üzeri yaştadır. Bu sonuçlar ampirik oseltamivir tedavi uygulamalarımızın hem yaş hem de sıklık açısından önerilenlerin gerisinde kaldığını göstermektedir.

Sonuç olarak, mevsimsel influenza döneminde hastaneye yatışı gerektiren, özellikle riskli gruplarda laboratuvar tetkiklerinin sonuçlanması, antiviral tedavinin en etkin olduğu dönemin kaçırılmasına sebep olacağından zaman kaybına neden olabilir. Bu sebeple influenza sezonunda hastalık kontrolünde ve komplikasyonların önlenmesinde laboratuvar sonuçlarının beklenmesi etkin bir yöntem olamaz. Özellikle 2 yaş altında endike olan durumlarda ilk 48 saatte ampirik antiviral tedavinin başlanması önem taşımaktadır.

Etik Komite Onayı: Çalışma etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (etik kurul no: GO 15/766).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların kendilerinden ve ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - AK; Tasarım - STB; Denetleme - STB; Veri toplaması ve işlenmesi - OG, STB, MT; Analiz ve yorum - AK, STB, KA, ÖT; Literatür Taraması - STB; Yazıyı Yazan - STB; Eleştirel İnceleme - ÖT, AK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children: diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management. *Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2009;48:1003-32.
2. Fiore AE, Fry A, Shay D; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24.
3. World Health Organization. CDC protocol of real time RTPCR for influenza A(H1N1). <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptpcr/en/>. (Date of access: 23.10.2017).
4. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017. *Committee On Infectious Diseases. Pediatrics* 2016;138.

5. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, et al. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr* 2010;157:808-14.
6. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355:31-40.
7. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395-400.
8. Quach C, Piche-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: implication for vaccine strategy. *Pediatrics* 2003;112:e197-201.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)--United States, 2012-13 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:613-8.
10. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.
11. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection: relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998;101:643-9.
12. Lau LL, Ip DK, Nishiura H, et al. Heterogeneity in viral shedding among individuals with medically attended influenza A virus infection. *J Infect Dis* 2013;207:1281-5.
13. CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report, Influenza Activity United States, 2015-2016 Season and Composition of the 2016-17 Influenza Vaccine. (Date of access: 16.5.2017). Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6522a3.htm>
14. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı Haftalık İnfluenza Sürveyans Raporu. (Date of access: 16.5.2017). Available from: <http://www.thsk.gov.tr/dokumanlar/70-bulasici-hastaliklar-daire-basbakanligi-dokumanlar.html>
15. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2012;156:512-24.
16. Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012;55:1198-204.
17. Yang SG, Cao B, Liang LR, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012;7:e29652.
18. Dixit R, Matthews S, Khandaker G, Walker K, Festa M, Booy R. Pharmacokinetics of oseltamivir in infants under the age of 1 year. *Clin Transl Med* 2016;5:37.